

Spexin 与肥胖发生的调节机制研究进展

刘裕晓 综述¹ 武革 审校²

1. 广东医科大学研究生学院, 广东 湛江 524023;

2. 广东医科大学附属第一医院内分泌科, 广东 湛江 524000

【摘要】 Spexin 是一种与 Galanin/Kisspeptin 家族共同进化的新肽。Spexin 广泛分布于组织中, 并在不同的组织器官中具有多种功能, 包括心血管、肾功能及痛觉感受、生殖功能、胃肠道收缩、能量平衡和体重减轻、摄食行为、脂肪酸代谢、葡萄糖稳态, 因此, Spexin 是一种具有多向性功能的生物学因子。本文主要综述 Spexin 在能量代谢过程中的摄食行为的调节、脂肪细胞摄取长链脂肪酸、能量利用、代谢等生物学功能。

【关键词】 Spexin; 能量代谢; 肥胖; 摄食行为; 脂肪酸代谢

【中图分类号】 R151.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)06-0777-04

Research progress of the mechanism of spexin affecting the regulation of obesity. LIU Yu-xiao¹, WU Ge². 1. Graduate School, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong, CHINA; 2. Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Spexin (SPX), as a novel peptide, is coevolved with the Galanin/ Kisspeptin family. Based on the studies in mammals and fish models, SPX has been found to be widely distributed in tissues, and has multiple functions in different tissues and organs, including cardiovascular/renal functions, pain perception, reproductive function, gastrointestinal tract contraction, energy balance and weight loss, feeding behavior, fatty acid uptake and glucose homeostasis. This article mainly reviews the biological functions of spexin, such as the regulation of feeding behavior during the process of energy metabolism, the uptake of long-chain fatty acids by adipocytes, energy utilization, and other biological functions.

【Key words】 Spexin (SPX); Energetic metabolism; Obesity; Feeding behavior; Fatty acid metabolism

肥胖是指体内过量的脂肪堆积, 是一种长期的能量摄入超过能量消耗的状态, 通常伴随体质量增加。其发生是由特定的生化因子引起一系列进食调控和能量代谢紊乱, 发病过程与遗传基因、环境因素、膳食结构等多种因素有关。随着人们生活习惯和饮食模式的改变, 摄食过度已成为肥胖越来越突出的因素。Spexin 作为一种新型的饱腹感因子参与食物摄入的调控^[1], 因而 Spexin 在能量代谢中的调控与肥胖成因引发了近年较多研究与关注。

1 Spexin 概述

Spexin 是由位于人类基因组第 12 号染色体^[2]的 c12orf39 基因编码的一种多肽, 前肽由 116 个氨基酸残基组成, 其成熟肽由 14 个氨基酸组成, 这个成熟的肽序列在不同脊椎动物之间高度保守。2007 年, MIRA-BEAU 等^[3]用隐马尔可夫模型(hidden Markov model, HMM)对人类蛋白质组进行数据分析, 后来基于跨物种基因组数据库的进化概率模型进行了验证^[4]。Spexin 基因的结构分析表明, 它属于 Spexin/Galanin/Kisspeptin 基因家族^[5]。此外, Spexin (SPX 1) 的另外一个同源体是 SPX2, 但其在哺乳动物中未发现, 本文所讲的 Spexin 均为 SPX 1。配体-受体相互作用研究表明 Spexin 是 Galanin 2/3 的天然配体。对鱼类和哺乳动物的研究发现, Spexin 广泛表达于脑区和外周组织, 包括下丘

脑、大脑皮层、海马、视顶盖、桥脑、视网膜、心脏、肺、肝脏、甲状腺、肾上腺、肌肉、体脂、卵巢、睾丸、胰腺和胃肠道^[1,3,5-6]。Spexin 在正常人体组织中也广泛表达, 尤其在内分泌腺体和上皮组织呈高表达^[7]。较多的研究表明, Spexin 对大鼠的心血管、肾功能和疼痛感受有一定的调节^[8-10], Spexin 可以影响金鱼黄体生成素的分泌而参与调节其生殖功能^[11], Spexin 能呈剂量依赖性诱导小鼠胃肠道肌肉的收缩反应, 调节胃肠运动^[12], Spexin 能增加斑马鱼背侧缰核中 5-羟色胺能系统的 5-羟色胺的表达量, 从而发挥抗焦虑的作用^[13]。此外, LIU 等^[14]研究 Spexin 对低氧条件下心肌细胞代谢和线粒体功能障碍的影响, 结果发现, Spexin 的表达量在低氧状态下降低, 缺氧伴随着线粒体功能的紊乱, 导致 ATP 产生受损和氧自由基(reactive oxygen species, ROS)生成增加; 但是, 用 Spexin 预处理可能通过激活 Galanin 2 受体从而减轻了缺氧引起的脂肪酸代谢和线粒体功能障碍, 同时减少线粒体 ROS 的产生。这一发现为心血管疾病的病理生理学提供了认识。因而 Spexin 对生物体就有着广泛的作用。在饮食诱导肥胖大鼠中, Spexin [35 μg/(kg·d), 每天腹腔注射, 共 19 d] 可使其热量摄入量减少 32%, 相应的体质量减少 ($y = -0.066 6x + 38.3, r = -0.731 8$)^[15]。总之, 这些发现表明, Spexin 在不同组织中具有多向性作用。近年来人

通讯作者: 武革, 主任医师, 教授, E-mail: wuge427427@126.com

们更为关注和研究的侧重,发现了 Spexin 可能是一种与体质量调节有关的新激素。

2 Spexin 与肥胖者的体重关系

2010 年 WALEWSKI 等^[16]用全基因组微阵列分析比较肥胖人群和正常体重组大网膜和皮下脂肪组织中基因的表达情况,发现有 3 00 个脂肪基因被显著上调或下调,其中 c12orf39 是人类肥胖和非肥胖白色脂肪组织中表达差异最大的基因,与非肥胖组比较,在肥胖患者中下降了大约 14.9 倍($P < 0.002$),因而,其认为 Spexin 是肥胖人体脂肪中最受抑制的基因。随后该作者再以 qRT-PCR 技术比较肥胖组和正常体质量组人群在相同的脂肪细胞中 Spexin 基因的表达情况,发现肥胖组 Spexin mRNA 的表达比正常人降低了 33.3 倍($P < 0.001$)^[15]。类似的研究也比较了肥胖女性与非肥胖志愿者中血清 Spexin 的表达情况,发现肥胖组血清 Spexin 水平明显低于非肥胖志愿者($P < 0.001$)^[17]。在健康成年女性血清中 Spexin 水平还与体质量指数、甘油三酯呈显著负相关,表明 Spexin 在肥胖人群的脂质代谢稳态中产生着一定作用,或可能为预测肥胖发生的危险因素之一^[18]。在对肥胖儿童的研究中也发现,以血清 Spexin 浓度可作为一个准确划分出正常体重儿童和肥胖儿童的生物量化指标,建议尝试以 Spexin 来作为与肥胖或体重调控的相关生物标志物^[19]。KUMAR 等^[20]研究也发现,在肥胖青少年中,循环中低 Spexin 浓度和高瘦素血症之间呈负相关关系。还有研究观察了重度肥胖青年行胃旁路减重手术的第一年内 Spexin 浓度的变化,发现术后 6 个月内 Spexin 浓度显著增加,并在术后一年内保持在一个稳定水平,说明体重减轻与 Spexin 水平的上升密切相关^[21]。BITARAFAN 等^[22]比较了代谢综合征组、单纯性超重/肥胖组及健康正常体重人群中血清 Spexin 的表达水平,发现 Spexin 与代谢综合征发展无关,但正常体重组血清 Spexin 水平明显高于超重肥胖症组人群,这一发现可能说明 Spexin 是对抗肥胖症发展的潜在保护剂。HODGES 等^[23]研究却发现,血清 Spexin 在正常体质量及肥胖的青少年中几乎没有变化。可见,Spexin 与肥胖、脂质代谢异常的发生是有着相互关联的,但也有截然不同的研究结果,关于这种矛盾结果的解释到底是研究的偶然性导致,还是 Spexin 确实不能作为一个肥胖相关的稳定的生物学标志物,仍需大量的研究去证实。

3 Spexin 对摄食中枢的调控

对 Spexin 如何调控、影响大脑摄食行为的研究大多集中在鱼类,在金鱼中 Spexin 基因高表达的脑区,如视顶盖、下丘脑和脑干,被认为是从鱼类到哺乳动物非常保守的摄食控制的关键区域。应用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)技术,在金鱼下丘脑中证实了食欲刺激因子(包括 NPY、食欲素、AgRP 和 ghrelin)和厌食因子(POMC、CCK、CART 和

CRH)的表达,这些摄食肽与端脑和视顶盖的其他味觉核连接在一起,形成了一个复杂的“摄食回路”网络。WONG 等^[11]研究发现,在每天定时进餐的金鱼中,端脑、视顶盖和下丘脑内 Spexin 基因表达水平均有升高,而往金鱼侧脑室内注射 Spexin 不仅可以抑制摄食行为,同时也能诱导厌食因子(如 CART、POMC、CCK、MCH)的快速表达,伴随着食欲因子表达下降(如 NPY、AgRP、apelin)。这些结果支持了 Spexin 可能通过上述摄食调节因子介导控制机体摄食的机制。Spexin 对不同脑区摄食信号表现的差异性的调节,这些研究结果在斜带石斑鱼^[24]、雅鱼(齐口裂腹鱼)^[25]、半滑舌鲷^[26]、金鼓鱼^[27]的实验中得到证实。

此外,还有研究通过敲除斑马鱼的 Spexin 基因,制备了斑马鱼 Spexin 基因缺失突变株并观察其对摄食行为的影响,结果发现突变型鱼的摄食量显著高于野生型鱼类^[28]。通过实时聚合酶链反应(real-time polymerase chain reaction, RT-PCR)观察突变型鱼类中相关摄食调节因子的表达情况,发现 Spexin 突变型鱼类进食后,食欲刺激因子 AgRP1 的基因表达水平显著升高,而在脑内注射 Spexin 后,可降低 AgRP1 的 mRNA 表达。可见,Spexin 可能是通过抑制大脑中的食欲刺激因子 AgRP1 的表达而引起食欲下降,因此,可以认为 Spexin 是一种饱腹感信号分子。

4 Spexin 调节脂肪细胞代谢

肥胖实际上与脂肪细胞摄取长链脂肪酸(long chain fatty acids, LCFA)增多,以及利用脂肪相关基因活性降低有关。有动物和患者的研究表明,调节脂肪细胞摄取 LCFA 是身体肥胖的一个重要控制点^[16]。为了探讨 Spexin 在调节脂肪细胞摄取 LCFA 中的潜在作用,有研究用 Spexin 处理过的饮食诱导肥胖小鼠中去除了附睾脂肪垫,测定了其离体脂肪细胞(3 h)-油酸摄取动力学常数,用 Spexin 处理的小鼠的 LCFA 摄取量是对照组的 28%,用未加 Spexin 处理的饮食诱导肥胖小鼠制备脂肪细胞悬液,再用 Spexin 孵育脂肪细胞,体外短期孵育(2 h)发现脂肪细胞 LCFA 摄取量下降了 40%^[15]。这些数据表明,除了可能由中枢介导效应外,Spexin 对外周脂肪细胞摄取脂肪酸也有直接的抑制作用。最近一篇报道提到,Spexin 处理的离体小鼠肝细胞的 LCFA 摄取量可下降约 70%^[29]。用 Spexin 治疗伴有肝细胞脂肪变性(hepatocyte steatosis, Hs)或非酒精性脂肪肝(non alcohol fatty liver disease, NAFLD)的饮食诱导肥胖小鼠 4 周后,发现小鼠肝脏脂类含量比对照组降低 60%,这种现象可能是 Spexin 通过减少小鼠肝细胞对 LCFA 的摄取而导致肝脏脂肪含量的下降。

目前涉及胆汁酸信号调节脂质代谢的研究表明,胆汁酸代谢受损可能是导致肥胖发生的机制之一^[30]。LIN 等^[31]研究 Spexin 对大鼠胆汁酸代谢的影响,与对照组相比,大鼠中的 Spexin (300 $\mu\text{g}/\text{kg}$)可显著抑制了肝脏中胆固醇 7 α -羟化酶基因(CYP7A1 gene)的表达,

抑制胆汁酸的合成,从而降低肝脏和循环中总胆汁酸(TBA)的水平。同时,注射 Spexin 的大鼠血清中胆汁酸的代谢产物丰富,这些结果揭示 Spexin 在调节胆汁酸合成和代谢中具有重要的作用,而关于 Spexin 如何通过调节脂肪酸代谢,从而影响肥胖发生的生理病理学机制有待进一步挖掘。

KOŁODZIEJSKI 等^[32]首次研究了 Spexin 对离体人脂肪细胞、小鼠 3T3-L1 脂肪细胞的代谢影响。研究用浓度为 10 nmol/L、100 nmol/L 和 1 000 nmol/L 的 Spexin 作用于离体小鼠 3T3-L1 脂肪细胞,2 h 后出现脂肪分解,6 h 后,100 nmol/L 和 1 000 nmol/L 的 Spexin 处理组的小鼠脂肪分解显著增加($P < 0.01$)。在人脂肪细胞上进行的实验同样证实了与小鼠 3T3-L1 脂肪细胞获得的相似结果。这些作用产生的机制认为是 Spexin 通过增加激素敏感脂肪酶(hormone sensitive lipase, HSL)的磷酸化从而促进脂肪分解,另外,Spexin 还通过降低脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FAS)的生成,从而导致小鼠 3T3-L1 细胞和离体人脂肪细胞的基础脂肪生成减少,该研究还发现 Spexin 下调了 pPAR γ 、c/ebp α 、c/ebp β 和 fbp 4 促成脂基因的表达。

5 展望

肥胖是引起高血压、糖尿病、心脑血管疾病、某些肿瘤以及睡眠-呼吸紊乱等慢性非传染性疾病的主要危险因素。从 1980—2013 年,肥胖和超重的成年人发生率增加 27.5%,儿童发生率增加 47.1%,据统计,2013 年全球肥胖或者超重的人数为 21 亿,中国成人男性超重、肥胖发生率分别为 28.3%、3.8%,中国成年女性分别为 27.4%、5.0%^[33]。肥胖已成为全球公共卫生问题。然而对肥胖的减重治疗却并非易事,关键就在于肥胖产生的机制涉及环节和交互作用调控网路复杂,如目前获得我国食品药品监督管理局批准的唯一减肥药物奥利司他,主要通过阻断进食的脂肪在肠内吸收,阻断人体对食物中 33% 的脂肪吸收,使得能量摄入减少,从而达到减重效果,但这一作用仅仅改变了调控反馈环节中的某一点,机体易于产生代偿性适应而降低治疗效果。

机体对体重调节的反馈通路,由多个环节组成,包括脂肪储存量的传入信号、中枢调控机制、进食和吸收的调节、能量利用代谢的调节等。Spexin 作为一种参与能量代谢的新型多肽,其在上述的体重调节环节中均发挥着关键作用,然而能否用于人类肥胖的治疗,以及对体重调控位点、机制的确定仍需更多基础与临床研究。

参考文献

[1] WONG MK, SZE KH, CHEN T, et al. Goldfish Spexin: solution structure and novel function as a satiety factor in feeding control [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 305(3): E348-E366.
 [2] WAN B, WANG XR, ZHOU YB, et al. C12ORF39, a novel secreted protein with a typical amidation processing signal [J]. *Biosci Rep*, 2010, 30(1): 1-10.
 [3] MIRABEAU O, PERLAS E, SEVERINI C, et al. Identification of

novel peptide hormones in the human proteome by hidden Markov model screening [J]. *Genome Res*, 2007, 17(3): 320-327.
 [4] SONMEZ K, ZAVERI NT, KERMAN IA, et al. Evolutionary sequence modeling for discovery of peptide hormones [J]. *PLoS Comput Biol*, 2009, 5(1): e1000258.
 [5] KIM DK, YUN S, SON GH, et al. Coevolution of the spexin/galanin/kisspeptin family: spexin activates galanin receptor type II and III [J]. *Endocrinology*, 2014, 155(5): 1864-1873.
 [6] PORZIONATO A, RUCINSKI M, MACCHI V, et al. Spexin expression in normal rat tissues [J]. *J Histochem Cytochem*, 2010, 58(9): 825-837.
 [7] GU L, MA Y, GU M, et al. Spexin peptide is expressed in human endocrine and epithelial tissues and reduced after glucose load in type 2 diabetes [J]. *Peptides*, 2015, 71: 232-239.
 [8] TOLL L, KHROYAN TV, SONMEZ K, et al. Peptides derived from the prohormone proNPQ/Spexin are potent central modulators of cardiovascular and renal function and nociception [J]. *FASEB J*, 2012, 26(2): 947-954.
 [9] MOAZEN P, TAHERIANFARD M, AHMADI SOLEIMANI M, et al. Synergistic effect of Spexin and progesterone on pain sensitivity attenuation in ovariectomized rats [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(4): 349-354.
 [10] LV SY, CUI B, YANG Y, et al. Spexin/NPQ induces FBJ osteosarcoma oncogene (Fos) and produces antinociceptive effect against inflammatory pain in the mouse model [J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(4): 886-899.
 [11] LIU Y, LI S, QI X, et al. A novel neuropeptide in suppressing luteinizing hormone release in goldfish, *Carassius auratus* [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 374(1-2): 65-72.
 [12] LIN CY, ZHANG M, HUANG T, et al. Spexin enhances bowel movement through activating L-type voltage-dependent calcium channel via Galanin receptor 2 in mice [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12095.
 [13] JEONG I, KIM E, SEONG JY, et al. Overexpression of Spexin 1 in the dorsal habenula reduces anxiety in Zebrafish [J]. *Front Neural Circuits*, 2019, 13: 53.
 [14] LIU Y, SUN L, ZHENG L, et al. Spexin protects cardiomyocytes from hypoxia-induced metabolic and mitochondrial dysfunction [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020, 393: 25-33.
 [15] WALEWSKI JL, GE F, LOBDELL H 4th, et al. Spexin is a novel human peptide that reduces adipocyte uptake of long chain fatty acids and causes weight loss in rodents with diet-induced obesity [J]. *Obesity*, 2014, 22(7): 1643-1652.
 [16] WALEWSKI JL, GE F, GAGNER M, et al. Adipocyte accumulation of long-chain fatty acids in obesity is multifactorial, resulting from increased fatty acid uptake and decreased activity of genes involved in fat utilization [J]. *Obes Surg*, 2010, 20(1): 93-107.
 [17] KOŁODZIEJSKI PA, PRUSZYŃSKA-OSZMAŁEK E, KOREK E, et al. Serum levels of Spexin and Kisspeptin negatively correlate with obesity and insulin resistance in women [J]. *Physiol Res*, 2018, 67(1): 45-56.
 [18] LIN CY, HUANG T, ZHAO L, et al. Circulating Spexin levels negatively correlate with age, BMI, fasting glucose, and triglycerides in healthy adult women [J]. *J Endocr Soc*, 2018, 2(5): 409-419.
 [19] KUMAR S, HOSSAIN J, NADER N, et al. Decreased circulating levels of Spexin in obese children [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(7): 2931-2936.
 [20] KUMAR S, HOSSAIN MJ, JAVED A, et al. Relationship of circulating Spexin with markers of cardiovascular disease: a pilot study in adolescents with obesity [J]. *Pediatr Obes*, 2018, 13(6): 374-380.

IgA 肾病补体异常的研究进展

陈慧萍 综述 许勇芝, 梁东 审校

广东医科大学附属第一医院肾脏疾病研究所, 广东 湛江 524001

【摘要】 IgA 肾病是指肾小球系膜区以 IgA 或 IgA 沉积为主的一种原发性肾小球疾病。系膜区沉积的 IgA 主要为多聚体 IgA1, 多聚体 IgA1 与抗聚糖抗体形成免疫复合物进而激活补体系统。补体系统在 IgA 肾病发病机制中主要涉及替代途径和凝集素途径, 发挥重要作用。替代途径产物 H 因子、因子 B 及凝集素途径产物甘露糖结合凝集素(mannose-binding lectin, MBL)、纤维胶凝蛋白 Ficolin、甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶等参与形成系膜区免疫沉积物, 它们在疾病作用尚未阐明。通过抑制补体激活以治疗 IgA 肾病具有一定潜力, 目前已经开展了一系列相关的临床试验。本文就近年来有关补体活化在 IgA 肾病的进展进行综述。

【关键词】 IgA 肾病; 补体异常; 补体抑制剂; 临床试验; 反义

【中图分类号】 R692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)06—0780—04

Research progress of complement abnormalities in IgA nephropathy. CHEN Hui-ping, XU Yong-zhi, LIANG Dong. Institute of Nephrology, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, Guangdong, CHINA

【Abstract】 IgA nephropathy is a primary glomerular disease characterized by IgA or IgA deposition in the glomerular Mesangial region. IgA deposited in the mesangial area is mainly composed of the polymer IgA1, polymeric IgA1 and antiglycan antibody form an immune complex to activate the complement system. Complement system mainly involves alternative pathway and lectin pathway in the pathogenesis of IgA nephropathy and plays an important role. The alternative pathway products of factor H, factor B and lectin pathway products of mannose-binding lectin (mannose-binding lectin, MBL), fibrinogen ficolin and mannose-binding lectin-associated serine protease are involved in the formation of mesangial immune deposits, but their role in the disease has not been elucidated. It has potential to treat IgA nephropathy by inhibiting complement activation, and a series of clinical trials have been carried out. This article reviews the progress of complement activation in IgA nephropathy in recent years.

【Key words】 IgA nephropathy; Complement abnormality; Complement inhibitor; Clinical trial; Antisense

基金项目: 广东省湛江市财政资金科技专项竞争性分配项目(编号: 2016A307)

通讯作者: 许勇芝, 主任医师, E-mail: lxyzhi@126.com

- [21] SEEMA K, JOBAYER H, THOMAS I, et al. Roux en-Y gastric bypass surgery in youth with severe obesity: 1-year longitudinal changes in Spexin [J]. Surg Obes Relat Dis, 2018, 14(10): 1537-1543.
- [22] BITARAFAN V, ESTEGHAMATI A, AZAM K, et al. Comparing serum concentration of Spexin among patients with metabolic syndrome, healthy overweight/obese, and normal-weight individuals [J]. Med J Islam Repub Iran, 2019, 33: 93.
- [23] HODGES SK, TEAGUE AM, DASARI PS, et al. Effect of obesity and type 2 diabetes, and glucose ingestion on circulating Spexin concentration in adolescents [J]. Pediatric Diabetes, 2018, 19(2): 212-216.
- [24] LI S, LIU Q, XIAO L, et al. Molecular cloning and functional characterization of Spexin in orange-spotted grouper (*Epinephelus coioides*) [J]. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 2016, 196-197: 85-91.
- [25] WU H, LIN F, CHEN H, et al. Ya-fish (*Schizothorax prenanti*) Spexin: identification, tissue distribution and mRNA expression responses to periprandial and fasting [J]. Fish Physiol Biochem, 2016, 42(1): 39-49.
- [26] WANG S, WANG B, CHEN S. Spexin in the half-smooth tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*): molecular cloning, expression profiles, and physiological effects [J]. Fish Physiol Biochem, 2018, 44(3): 829-839.
- [27] DENG SP, CHEN HP, ZHAI Y, et al. Molecular cloning, characterization and expression analysis of Spexin in spotted scat (*Scatophagus argus*) [J]. Gen Comp Endocrinol, 2018, 266: 60-66.
- [28] ZHENG B, LI S, LIU Y, et al. Spexin suppress food intake in Zebrafish: Evidence from gene knockout study [J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 14643.
- [29] GE J, WALEWSKI J, ANGLADE D, et al. Regulation of hepatocellular fatty acid uptake in mouse models of fatty liver disease with and without functional Leptin signaling: roles of NFκB and SREBP-1C and the effects of Spexin [J]. Semin Liver Dis, 2016, 36(4): 360-372.
- [30] CHAVEZ-TALAVERA O, TAILLEUX A, LEFEBVRE P, et al. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease [J]. Gastroenterology, 2017, 152: 1679 e3-1694 e3.
- [31] LIN CY, ZHAO L, HUANG T, et al. Spexin acts as novel regulator for bile acid synthesis [J]. Front Physiol, 2018, 9: 378.
- [32] KOLODZIEJSKI PA, PRUSZYNSKA-OSZMALEK E, MICKER M, et al. Spexin: A novel regulator of adipogenesis and fat tissue metabolism [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2018, 1863(10): 1228-1236.
- [33] 包利文, 武革. 利拉鲁肽治疗肥胖研究进展[J]. 海南医学, 2016, 27(9): 1474-1477.

(收稿日期: 2019-09-24)